

男子乳癌におけるエストロゲンの局所合成およびエストロゲン応答遺伝子の発現に関する検討

著者	木 清司
号	82
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博(保)第4号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62465

氏 名	たかぎ きよし 高木 清司
学 位 の 種 類	博士（保健学）
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）保健学専攻
学 位 論 文 題 目	男子乳癌におけるエストロゲンの局所合成およびエストロゲン応答遺伝子の発現に関する検討
論 文 審 査 委 員	主査 教授 鈴木 貴 教授 高橋 和広 教授 菅原 明

論 文 内 容 要 旨

女子乳癌は代表的なエストロゲン依存性腫瘍であるが、近年、男子乳癌の進展においてもエストロゲンが重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。しかしながら、男子乳癌へのエストロゲンの供給経路やエストロゲン作用の分子メカニズムについては報告がなく、男子乳癌におけるエストロゲンの意義、そしてそれらの女子乳癌との差異は未だ不明である。そこで私は今回、男子乳癌組織中エストロゲン濃度の測定および男子乳癌組織におけるエストロゲン応答遺伝子の発現プロファイルの解析、そしてエストロゲン合成酵素ならびにエストロゲン受容体 (Estrogen receptor; ER) α および ER β の免疫組織化学的解析を施行し、女子乳癌との比較を行った。男子乳癌組織中エストラジオール濃度は非腫瘍部と比較して 14 倍と有意に高く、女子乳癌組織と比較して 2.8 倍と高値傾向を示した。エストロゲン応答遺伝子の発現パターンは男女間で大きく異なっており、乳癌の進展を抑制する遺伝子は男子乳癌において比較的高い発現を示していた。エストロゲン合成酵素であるアロマターゼおよび 1 型 17 β 水酸化ステロイド脱水素酵素の発現はそれぞれ 63% および 67% の男子乳癌組織で認められた。一方、男子乳癌におけるステロイドスルファターゼの発現は 6.7% にとどまった。男子乳癌の大部分 (77%) で ER α および ER β が共に発現しており、女子乳癌と比較して有意に高頻度であった。以上より、男子乳癌組織においてもアロマターゼによりエストロゲンが局所で合成されている可能性が示唆された。しかしな

がら、男子乳癌と女子乳癌では $ER\alpha$ および $ER\beta$ の発現パターンが異なることから、 ER の二量体化のパターンが異なることが示唆され、そのことが男女間のエストロゲン応答遺伝子の発現パターンやエストロゲン作用の違いに寄与すると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 男子乳癌におけるエストロゲンの局所合成および
..... エストロゲン応答遺伝子の発現に関する検討

所属専攻・領域名 保健学専攻 臨床検査医科学領域

学籍番号 氏名 高木 清司

女子乳癌は代表的なエストロゲン依存性腫瘍であるが、近年、男子乳癌の進展においてもエストロゲンが重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。しかしながら、男子乳癌へのエストロゲンの供給経路やエストロゲン作用の分子メカニズムについては報告がなく、男子乳癌におけるエストロゲンの意義、そしてそれらの女子乳癌との差異は未だ不明である。そこで本研究では男子乳癌組織中エストロゲン濃度の測定および男子乳癌組織におけるエストロゲン応答遺伝子の発現プロファイルの解析、そしてエストロゲン合成酵素ならびにエストロゲン受容体 (Estrogen receptor; ER) α および ER β の免疫組織化学的解析を施行し、女子乳癌との比較を行った。

男子乳癌組織中エストラジオール濃度は非腫瘍部と比較して 14 倍と有意に高く、女子乳癌組織と比較して 2.8 倍と高値傾向を示した。エストロゲン応答遺伝子の発現パターンは男女間で大きく異なっており、乳癌の進展を抑制する遺伝子は男子乳癌において比較的高い発現を示していた。エストロゲン合成酵素であるアロマターゼおよび 1 型 17 β 水酸化ステロイド脱水素酵素の発現はそれぞれ 63% および 67% の男子乳癌組織で認められた。一方、男子乳癌におけるステロイドスルファターゼの発現は 6.7% にとどまった。男子乳癌の大部分 (77%) で ER α および ER β が共に発現しており、女子乳癌と比較して有意に高頻度であった。以上より、本研究によって男子乳癌組織においてもアロマターゼによりエストロゲンが局所で合成されている可能性が初めて示された。この結果は、男子乳癌患者にアロマターゼ阻害剤を用いた内分泌療法が有効である可能性を示しており、今後の治療に貢献しうると判断される。

よって、本論文は博士（保健学）の学位論文として合格と認める。